

ЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ПУХЛИННОЇ ПРОГРЕСІЇ P53, P21^{WAF1/CIP1}, P63 ТА KI-67 В ПУХЛИНАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

О.В. Мужичук¹, Н.І. Афанасьєва², В.В. Мужичук³

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології імені С.П.Григор'єва АМН України», м. Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Досліджено 196 зразків тканини видаленої щитовидної залози. В зрізах вивчали експресію p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 та маркера проліферації Ki-67. В пухлинній тканині диференційованих форм раку щитовидної залози спостерігалось найбільше підвищення рівню експресії p53, p63, Ki-67 та p21^{WAF1/CIP1} в порівнянні з параканкровою, доброякісно зміненою та нормальною тиреоїдною тканиною. В товщі доброякісних пухлин та в параканкротичній тканині зміни в експресії p21^{WAF1/CIP1}, p63 та Ki-67 в порівнянні з незміненою тиреоїдною тканиною мали спільні тенденції. Ці зміни мали ту ж направленість, як і при раці щитовидної залози, де вони були найбільш виражені. Визначення експресії p21^{WAF1/CIP1} та p63 в товщі доброякісно зміненої тиреоїдної паренхіми може бути маркером її злоякісної трансформації, а хворі складатимуть групу ризику щодо виникнення раку. Ki-67 є об'єктивним показником проліферативної активності тиреоцитів, який можливо використовувати як уточнюючу біологічну характеристику пухлини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак щитовидної залози, маркери p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63, Ki-67

ЗНАЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ P53, P21^{WAF1/CIP1}, P63 И KI-67 В ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Мужичук¹, Н.И. Афанасьева², В.В. Мужичук³

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева АМН Украины», г. Харьков

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Исследовано 196 образцов ткани удаленной щитовидной железы. В срезах изучали экспрессию p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 и маркера пролиферации Ki-67. В опухолевой ткани дифференцированных форм рака щитовидной железы отмечалось наибольшее повышение уровня экспрессии p53, p63, Ki-67 и p21^{WAF1/CIP1} в сравнении с параканкротической, доброкачественно измененной и нормальной тиреоидной тканью. В толще доброкачественных опухолей и в параканкротической ткани изменения в экспрессии p21^{WAF1/CIP1}, p63 и Ki-67 в сравнении с неизмененной тиреоидной тканью имели общие тенденции. Эти изменения имели ту же направленность, как и при раке щитовидной железы, где они были наиболее выражены. Определение экспрессии p21^{WAF1/CIP1} и p63 в толще доброкачественно измененной тиреоидной паренхимы может быть маркером ее злокачественной трансформации, а больные будут составлять группу риска относительно возникновения рака. Ki-67 является объективным показателем пролиферативной активности тиреоцитов, который возможно использовать как уточняющую биологическую характеристику опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, маркеры p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63, Ki-67

VALUE OF THE PROGNOSTIC MARKERS OF THE TUMOR PROGRESSION P53, P21^{WAF1/CIP1}, P63 AND KI-67 IN THYROID TUMORS

A.V. Muzhichuk¹, N.I. Afanasyeva², V.V. Muzhichuk³

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²State establishment «S.P. Grigoriev Institute for medical radiology academy of medical science of Ukraine», Kharkov

³V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

196 samples of removed thyroid gland tissue were studied. The expression of p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63, and proliferation marker Ki-67 were studied in the sections. The greatest increase in expression level of p53, p63, Ki-67 and p21^{WAF1/CIP1} in comparison with paraneoplastic, benign and normal thyroid tissue in tumor tissue of differentiated thyroid cancer was observed. Changes in the expression of p21^{WAF1/CIP1}, p63 and Ki-67 compared with unchanged thyroid tissue in the benign tumors and in paraneoplastic tissue had general tendencies. These changes had the same orientation, as well as in cancer of the thyroid gland, where they were most pronounced. Determination of p21^{WAF1/CIP1} and p63 expression in benign thyroid parenchyma may be a marker of it malignant transformation, and patients will be at risk for cancer. Ki-67 is an objective indicator of proliferative activity of thyrocytes, which may be used as clarifying the biological characteristics of tumors.

KEY WORDS: thyroid cancer, markers p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63, Ki-67

Рак щитовидної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи [1, 2].

Статистика раку в Україні протягом останніх майже трьох десятиріч свідчить, що темпи приросту РЩЗ за останнє десятиріччя становили (1,31-1,35)%, що значно перевищує показники інших онкологічних захворювань і зараз РЩЗ становить близько (1,5-2)% від усіх злоякісних новоутворів [3-5].

Питання щодо ролі стану тиреоїдної паренхіми в розвитку РЩЗ є надто актуальним. Аналізуючи фонові процеси, на тлі яких виникає рак, дослідники відзначають, що лише в 22,8% випадків такий фон був відсутнім, а в решти 77,1% фоном для розвитку тиреоїдного раку були аденоми, хронічні аутоімунні тиреоїдити та вузловий зоб. [6, 7]. Ці обставини розглядають як серйозний аргумент на користь розвитку РЩЗ, як правило, в патологічно змінній тиреоїдній тканині. Тому різним доброякісним процесам у щитовидній залозі можна відвести роль фонових, що сприяють виникненню передракових змін та неопластичної трансформації щитовидної залози (ЩЗ).

Разом з тим, треба підкреслити, що вивчення ролі фонові патології в розвитку тиреоїдного раку дотепер як в Україні, так, здебільшого і за кордоном, зосереджено переважно на клінічних та рутинних морфологічних дослідженнях, хоча в останні роки все більше уваги приділяється вивченню ролі молекулярно-генетичних чинників, відповідних за непластичну трансформацію, (в тому числі і тиреоцитів), метастазування та рецидивування раку щитовидної залози.

У теперішній час продовжується вивчення ролі онкогенів та антионкогенів в тиреоїдному канцерогенезі [8, 9].

Одним з механізмів пухлинної трансформації та прогресії є порушення регуляції клітинного циклу з пригніченням апоптозу та активацією проліферації. [10] Найважливішим антионкогеном чи геном-супресором росту пухлини є ген p53. І якщо p53 розглядають як «страж геному», то щодо ролі його гомологу p63 в канцерогенезі (зокрема тиреоїдному) думка неоднозначна [11]. Також важливу роль у регулюванні клітинного циклу і як наслідок проліферативної активності відіграє p21^{WAF1/CIP1} – низькомолекулярний інгібітор циклін-залежних кіназ з сімейства CIP/KIP [12]. Виходячи з цього, нами було вивчено

ряд маркерів (p53, p63, p21^{WAF1/CIP1}, та індекс проліферативної активності за рівнем Ki-67) в пухлинній тканині диференційованого раку щитовидної залози та в оточуючій його тиреоїдній тканині (як в незмінній, так і в ураженій «доброякісним» процесом).

Цілком зрозуміло, що дослідження проблеми тиреоїдного канцерогенезу з урахуванням особливостей стану параканкрозної фонові тиреоїдної паренхіми, що уражена доброякісною патологією, є дуже важливим для подальшого порозуміння пухлинного росту у щитовидній залозі. Ці теоретичні знання стануть базисом для розробки заходів, спрямованих на профілактику та ранню діагностику раку щитовидної залози.

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитовидної залози» (№ державної реєстрації ОК 0301U000169).

Мета роботи: визначення маркерів злоякісної трансформації тиреоїдної тканині шляхом зіставлення біомолекулярних показників в пухлинній, параканкрозній та незмінній тканині щитовидної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено 196 зразків тканини видаленої щитовидної залози. Видалену тканину фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуференого формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм. забарвлювали гематоксиліном та еозином. В 128 зразках гістологічно встановлений диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ) – папілярний або фолікулярний на фоні різноманітної тиреоїдної патології (колоїдний зоб (КЗ), аденоми, вузлові форми аутоімунного тиреоїдиту (АІТ)). В 68 випадках було досліджено тиреоїдну тканину з «чистою» доброякісною патологією (КЗ, аденоми, АІТ), та в якості контролю досліджено 12 гістологічних препаратів незмінної ЩЗ, частково видаленої під час хірургічних втручань з приводу іншої нетиреоїдної патології (серединні та бокові кісти шиї, пухлини парашитовидних залоз, внеорганні пухлини шиї, хемодектоми та ін.).

Імуногістохімічне виявлення p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 та маркера проліферації Ki-67 проводили на депарафінованих зрізах

товщиною 4-5 мкм., із попередньою демаскіровкою антигену у цитратному буфері (рН 6,0) у мікрохвильовій печі протягом 10 хв. Для візуалізації продуктів реакції застосовували систему En Vision (Dako Cytomation). В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла до р21^{WAF1/CIP1} (клон SX118), р53 (клон DO-7), р63 (клон 4А 4), Ki-67 (клон MIB-1). Інкубацію з первинними антитілами проводили протягом 18 годин. Ідентифікація реакції проводилась за допомогою хромогену 3,3'-діамінобензидин тетрахлориду (DAВ, Dako Cytomation). Зрізи контрастували за допомогою гематоксилина Майєра. Оцінку результатів імуногістохімічного забарвлення проводили за допомогою світлового мікроскопа (збільшення x1250, масляна імерсія). Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали шляхом підрахунку відсотка позитивнозабарвлених клітин (індекс мітки – ІМ) із різною інтенсивністю, яку оцінювали візуально. У кожному випадку аналізували від 800 до 1000 епітеліальних клітин. Отримані дані оцінювали за такими параметрами: для р53 ІМ<10,0% – низький рівень експресії, 10,0%≤ІМ<30,0% – високий рівень, ІМ≥30,0% – гіперекспресія; для р21^{WAF1/CIP1} ІМ<7,0% – низький рівень експресії, 7,0%≤ІМ<15,0% – високий рівень, ІМ≥15,0% – гіперекспресія. Проліферативний потенціал (індекс проліферації) визначали при підрахунку кількості клітин, що експресують Ki-67. При ІМ Ki-67<10,0% – низька, ІМ Ki-67≥30,0% – висока проліферативна активність [13]. Експресію р63 оцінювали за принципом її наявності [14].

Всі статистичні розрахунки проводили за формулами Гланца [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні рівня експресії р53, встановлено його негативну експресію в незмінній тиреоїдній паренхімі, в усіх доброякісних новоутворах та в параканкротній тканині всіх хворих на поєднану злоякісну та доброякісну тиреоїдну патологію. В той же час рівень експресії р53 в пухлинній тканині ДРЩЗ відрізнявся розмаїтістю. Так у 95 (74,22±3,87%) хворих він був негативним або низьким, а у решті 33 (25,78±3,87%) хворих спостерігалась або його висока експресія (25,00±3,83% випадків), або гіперекспресія (0,78±0,77% випадків). Індекс мітки (ІМ) експресії р53 в раковій тканині дорівнював 4,96±0,67% та був вірогідно (P<0,01) вищим, ніж в доброякісно змінній параканкротній, «чистій» доброякісній та незмінній тиреоїдній тканині.

Експресії р21^{WAF1/CIP1} в незмінній тканині щитовидної залози не спостерігалось (ІМ= 0,00±0,0). В доброякісних пухлинах та параканкротній тканині ІМ р21^{WAF1/CIP1} склав 0,84±0,31% та 0,60±0,16% відповідно та в обох випадках був вірогідно вищим ніж в незмінній тиреоїдній тканині ((P<0,01) та (P<0,001) відповідно). ІМ р21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тиреоїдній тканині не відрізнявся від такого ж показника в тканині з «чистою» доброякісною патологією. В той же час обидва ці показники були вірогідно (P<0,001) нижчими, ніж в пухлинній тканині, де ІМ р21^{WAF1/CIP1} склав 11,58±1,18%.

В «чистій» доброякісно змінній тканині

щитовидної залози експресія р21^{WAF1/CIP1} спостерігалась у 11 хворих (в 16,18±4,47% випадків), а в параканкротній тканині щитовидної залози – у 17 (в 13,28±3,00% випадків). В пухлинній же тканині позитивна експресія р21^{WAF1/CIP1} спостерігалась вірогідно (P<0,001) частіше – у 70 хворих (в 54,69±4,40% випадків).

Високий рівень та гіперекспресія р21^{WAF1/CIP1} в пухлинній тканині спостерігалась у 66 (51,56±4,42%) хворих (у 19 (14,84± 3,14%) та 47 (36,72±4,28%) відповідно). У решті 62 хворих (48,44±4,42%) експресія р21^{WAF1/CIP1} була на низькому рівні або відсутньою (3,13±1,54% та 45,31±4,40% випадків відповідно). У 5 хворих (3,91±1,71%) спостерігався високий рівень або гіперекспресія р21^{WAF1/CIP1} як в параканкротній тканині, так і в пухлинній. Лише в пухлинній висока або гіперекспресія р21^{WAF1/CIP1} спостерігалась у 61 (47,66±4,41%) хворих. Жодного випадку експресії р21^{WAF1/CIP1} в паратуморозній тканині при відсутності експресії в пухлинній зафіксовано не було.

Експресії р63 в незмінній тиреоїдній тканині в жодному випадку виявлено не було. Спостерігалось поступове збільшення цього показника від «чистої» доброякісної патології (ІМ=0,43±0,20%) до доброякісної параканкротної (ІМ=0,82±0,37%) та в решті до пухлинної тканини (ІМ=4,03±1,51%). При доброякісній патології ЩЗ експресія р63 спостерігалась в 11 випадках (16,18±4,47%), параканкротній тканині – в 21 випадку (30,88±4,08%), а в пухлинній в 43 (33,59± 4,17%). При статистичному порівнянні рівня експресії р63 встановлено його вірогідне збільшення в раковій тканині в порівнянні з доброякісною параканкротною (P<0,05), «чи-стою» доброякісною (P<0,02) та незмінною тиреоїдною тканиною (P<0,001). Слід відзначити, що рівень експресії р63 в параканкротній та «чистій» доброякісній тканині ЩЗ також вірогідно відрізнявся від показника в незмінній тиреоїдній паренхімі.

Рівень проліферативної активності, визначений за експресією Ki-67, в незмінній тиреоїдній тканині дорівнював 0. В «чистій» доброякісно змінній тканині щитовидної залози ІМ маркеру склав 0,18±0,03%, в паратуморозній тканині – 0,22±0,03%. Експресія маркеру в доброякісно змінній тиреоїдній тканині спостерігалась в 17,65±4,62% випадків, а в параканкротній – в 20,31±3,56%. В раковій пухлині експресія Ki-67 визначалась в 33,59±4,17% випадків, а його ІМ склав 0,77±0,37%, причому в 98,44±1,10% випадків проліферативний потенціал був низьким, а в 1,56±1,10% – високим. Тобто експресія Ki-67 в тиреоїдній доброякісно змінній, параканкротній та пухлинній тканинах була вірогідно ((P<0,02), (P<0,01), та (P<0,001) відповідно) вищою, ніж в нормальній тиреоїдній тканині.

Таким чином, в пухлинній тканині диференційованих форм раку щитовидної залози спостерігається підвищення рівню експресії р53, р63 та р21^{WAF1/CIP1} (рис.). Рівень проліферативної активності тиреоцитів в злоякісній пухлині також є вищим, ніж в нормальній та ураженій доброякісним процесом, але лишається на низькому рівні, що є природнім, оскільки диференційовані форми раку щитовидної залози відносять до пухлин, що протікають досить «сприятливо».

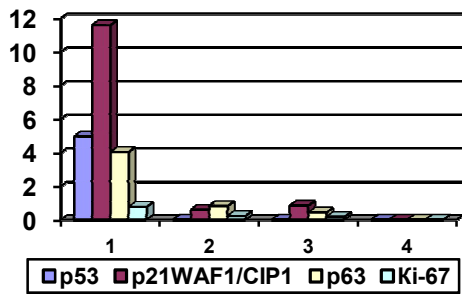


Рис. Експресія біомолекулярних маркерів (ІМ) у клітинах щитовидної залози:

1- диференційовані форми тиреоїдного раку; 2- параканкрозна тканина з доброякісною тиреоїдною патологією;
3 – «чиста» доброякісна тиреоїдна патологія; 4- нормальна тиреоїдна тканина.

При визначенні p53, ми відзначали значну варіабельність його експресії в пухлинній тканині. ІМ p53 варіював від 0 до 43. За літературними даними при молекулярно-біологічних дослідження різноманітних пухлин, виявленню p53 надають важливе значення, оскільки його рівень експресії визначає перебіг захворювання та його прогноз. Однак до теперішнього часу не існує одностайної думки щодо експресії p53 в пухлинах. З одного боку p53, як «страж геному» буде протистояти накопиченню генетичних пошкоджень і сприятиме зниженню проліферації клітин [16]. З іншого, підвищення вмісту білка p53 в пухлинах говорить о мутації гену p53, що приводить до зниження або повної втрати його регуляторної активності [17, 18]. Відомо, що при імуногістохімічному визначенні p53 може виявлятися як його мутантна форма, так і білок «дикого» типу, що за певних умов може накопичуватися в пухлинній тканині. З урахуванням цього, при аналізі рівня експресії p53 ми враховували літературні дані [13, 19], згідно з якими ІМ p53<40% відображає експресію білка «дикого» типу, а >40% – мутантного.

В 2/3 хворих на ДРЦЖ ІМ p53 дорівнював 0. В решти хворих цей показник варіював від 10 до 43. З урахуванням цього для більш детального аналізу ці хворі були розподілені на 3 групи: 1 – з рівнем експресії p53 = 0, 2 – з рівнем експресії до 40, та 3 – з рівнем експресії більше 40.

В групі хворих з гіперекспресією p53 (ІМ>40) (ІМ маркеру дорівнював $42,00 \pm 0,71\%$) відзначалася гіперекспресія p21^{WAF1/CIP1} (ІМ= $22,00 \pm 4,24\%$) та Ki-67 (ІМ= $18,50 \pm 2,47\%$) з нульовою експресією p63. Скоріше за все в цих хворих високий рівень p53 обумовлений експресією мутантного гену зі зниженням його регуляторної активності і як наслідок значним збільшенням індексу проліферативної активності, незважаючи на гіперекспресію p21^{WAF1/CIP1}. Високий рівень p21^{WAF1/CIP1} в даному випадку можна розцінювати як компенсаторний та прогностично сприятливий.

Виникає цілком зрозуміле питання: завдяки чому у деяких хворих на ДРЦЖ при експресії мутантного p53 в пухлині забезпечується гіперекспресія p21^{WAF1/CIP1}? На це питання існує декілька відповідей. По-пер-ше, ДРЦЖ є високодиференційованою пухлиною, отже є імовірність того, що незважаючи на мутації, частково зберігається «дика» форма p53, яка продовжує виконувати свої регуляторні функції.

По-друге відомо, що ген p21^{WAF1/CIP1} може активуватися двома шляхами: p53-залежним та p-53-незалежним. Так на рівень його експресії можуть безпосередньо впливати інші фактори (епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів) та мітогенні сигнали [17]. Не виключена роль статевих гормонів, зокрема естроге-

ну та прогестерону [20] в регулюванні клітинного циклу. Існує дані про можливість прогестерону активувати p21^{WAF1/CIP1} і таким чином гальмувати клітинний цикл та значно зменшувати кількість клітин, що проліферують [21]. З урахуванням того, що усі патологічні процеси в щитовидній залозі у жінок зустрічаються в 3-4 рази частіше, та характеризуються більш сприятливим перебігом, не виключено, що p53-незалежна активація p21^{WAF1/CIP1} в даному випадку обумовлена саме гормональним впливом.

У хворих з високим рівнем p53 відзначали високий рівень p21^{WAF1/CIP1} або його гіперекспресію. Проліферативна активність в цих хворих була низькою. Це цілком описує класичний механізм регуляції клітинної проліферативної активності p53→p21^{WAF1/CIP1}. Низький рівень Ki-67 говорить о відносній ефективності регуляції клітинного циклу та є ще одним підтвердженням відносно сприятливого перебігу ДРЦЖ. В цих же хворих в деяких випадках ($7,81 \pm 2,37\%$) спостерігалась експресія p63 як в пухлинній, так і в параканкротній тканині, що можливо є свідомством патогенетичного зв'язку між доброякісною патологією та ДРЦЖ.

В хворих з відсутністю експресії p53 в більшості випадків ($98,44 \pm 1,09\%$) спостерігали низьку проліферативну активність та низький рівень p63. В невеликому ($1,56 \pm 1,09\%$) відсотку випадків в цих хворих спостерігалась гіперекспресія Ki-67 (ІМ= $18,50 \pm 2,47\%$), що можливо пов'язано з високим рівнем експресії в них p63 в пухлинній тканині (ІМ= $26,50 \pm 2,47\%$).

В сучасній літературі відзначається нерідке підвищення експресії p63 в пухлинах людини та все частіше з'являється думка, що ізомери p63, які не мають транс-активаційного домену (ΔN-форми) функціонують як природні інгібітори p53, пригнічуючи його функцію за домінантно-негативним механізмом. Транскрипційно-неактивні тетрамери p63 можуть конкурувати з p53 за місця посадки на ДНК генів-мішеней, а мономери/ди-мери – секвеструвати p53 шляхом зв'язування його молекул та утворення неактивних комплексів. Таким чином p63 скоріше являє собою протоонкоген. [22, 23].

Таким чином нами визначено, що рівень проліферативної активності тиреоцитів в клітинах ДРЦЖ був вірогідно вищим, ніж в усіх інших випадках, але навіть в злоякісній пухлині в середньому залишався на низькому рівні, за виключенням невеликої ($1,56 \pm 1,09\%$) кількості випадків, коли спостерігалась його гіперекспресія. Виявлене в цих випадках збільшення проліферативної активності обумовлено з одного боку наявністю «мутантної» форми p53 з втратою його регуляторної активності, з іншого – гіперекспресією p63, який можливо розглядати як протоонкоген.

В товщі доброякісних пухлин та в параканкротичній тиреоїдній тканині проліферативна активність хоч і була на низькому рівні, але відрізнялась в більшу сторону в порівнянні з незміненою тканиною.

Щодо p63, то його виявлення в тиреоїдній тканині, що вражена доброякісною патологією, можливо розглядати як несприятливий фактор щодо виникнення тиреоїдного раку.

У більшості хворих на ДРЩЗ спостерігалась активація p21^{WAF1/CIP1} як p53-залежним, так і p53-незалежним шляхом. Також така активація цього маркеру виявлена як в «чистій» доброякісно змінений, так і в параканкротичній тиреоїдній тканині в певному відсотку випадків, що можливо розглядати як «напруження» антипроліферативної активності. З урахуванням того, що експресія p21^{WAF1/CIP1} в ДРЩЗ вірогідно вище, ніж в доброякісно змінений тиреоїдній тканині, а в ній в свою чергу вірогідно вище, ніж в незмінений тканині, доцільним є розгляд p21^{WAF1/CIP1} як маркеру злоякісної трансформації доброякісної патології ЩЗ.

Отже в товщі доброякісних пухлин та в параканкротичній тканині зміни в експресії p21^{WAF1/CIP1}, p63 та Ki-67 в порівнянні з незміненою тиреоїдною тканиною мали спільні тенденції. Ці зміни мали ту ж направленість, як і при раці щитовидної залози, де

вони були найбільш виражені.

ВИСНОВКИ

1. Підвищення експресії p21^{WAF1/CIP1} та p63 в товщі доброякісно зміненої тиреоїдної паренхіми може бути маркером її злоякісної трансформації, а хворі складатимуть групу ризику щодо виникнення раку.
2. Ki-67 є об'єктивним показником проліферативної активності тиреоцитів, який можливо використовувати як уточнюючу біологічну характеристику пухлини.
3. Показники експресії p53, p63, p21^{WAF1/CIP1} можуть бути використані в якості характеристик для оцінки шляхів регуляції проліферативного потенціалу при доброякісних пухлинах та диференційованому тиреоїдному раці.
4. Доцільним є визначення p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 та Ki-67 в пунктатах пухлини щитовидної залози з метою ранньої діагностики диференційованих форм тиреоїдного раку.

В перспективі доцільним є вивчення ролі естрогену та прогестерону в регулюванні клітинного циклу тиреоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина // Петербург.- 2006. – 264 с.
2. Плешков В.Г. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / В.Г. Плешков, С.В. Коренев, В.В. Тугай // Рос. онкол. журнал. – 2002. – №5. – С.49-55.
3. Національний канцер-реєстр України / З.П. Федоренко, А.Н. Міщенко, Л.О. Гулак [та ін.] // К., 1998. – 117 с.
4. Рак в Україні, 2004-2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горюх [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2006. – № 7. – 96 с.
5. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горюх [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2007. – № 87. – 96 с.
6. Рак щитовидной железы на фоне узловых образований / И.В. Решетов, В.О. Ольшанский, Е. И. Трофимов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 3. – С. 7-11.
7. Кондратьева Т.Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т.Т. Кондратьева, А.И. Павловская, Е.А. Врублевская // Практик. онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 9-16.
8. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma, and in Hashimoto's thyroiditis: a pathologic link. / Unger P., Ewer M., Gan L. [et al.] // Hum. Pathol.. – 2003. – Vol.34, № 8. – P.764-769.
9. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma, and Hashimoto's thyroiditis: A stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis / Burstein D.E., Nagi C., Wang B.U. [et al.] // Hum. Pathol. – 2004. – Vol.35, № 4. – P.465-473.
10. Esteve F. Prognostic markers in early breast cancer / F. Esteve, G. Hortobagyi // Breast Cancer Res. – 2004. – Vol.6, №3. – P.109-118.
11. The p53-homologue p63 may promote thyroid cancer progression / R. Malaguarnera, A. Mandarino, E. Mazzon [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2005. – Vol. 12, №4. – P. 953-971.
12. Understanding the role of p53 in cancer / J. Bar, G. Blander, A. Damalas [et al.] // Cancer Research and Therapy. – 2002. – Vol. 92. – P. 174-175.
13. Дослідження медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень ендометрію залежно від агрегації пухлинної патології у родовах хворих. / І.П. Несіна, Л.І. Воробйова, Л.Г. Бучинська // Онкологія. – 2005. – Т.7, №3. – С. 201-204.
14. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? / P. Unger, M. Ewart, B. Y. Wang [et al.] // H. Pathology. – 2003. – Vol.34 (8). – P. 764-769
15. Гланц С. Медико-біологічна статистика / С. Гланц // М.: Практика. – 1999. – 460 с.
16. Комарова Е.А. Супресия p53: новый подход к преодолению побочных эффектов противоопухолевой терапии. / Е.А. Комарова, А.В. Гудков // Биохимия. – 2000. – №65 (1). – С. 48-56.
17. П.М. Чумаков Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П.М. Чумаков // Биохимия, 2000; 65 (1):34-47.
18. Бондарева В.А. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki-67 и p53 в опухолях молочной железы / В.А. Бондарева, И.С. Шпонька // Морфология. – 2007. – Т1, №1. – С.40-44.
19. Correlation between p21 expression and clinicopathological findings, p53 gene and protein alterations, and survival in patients with endometrial carcinoma / Ito R., Sasano H., Matsunaga G. [et al.] // J. Pathology. – 1997. – №171. – С. 24-27.
20. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer. / Chen G.G, Vlantis A.C., Zeng Q. [et al.] // Cancer Drug Targets. – Aug. 2008. – Vol.8, №5. – P.367-377.
21. Wild type p53 sensitizes soft tissue sarcoma cells to doxorubicin by down-regulating multidrug resistance-1 expression / Zhan M., Yu D., Lang A. [et al.] // Cancer. – 2001. – № 92 (6). – P. 1556-1566.
22. Старение и гены / А.А. Москалев // Спб., Наука, 2008. – 358 с.
23. p63 deficiency activates a program of cellular senescence and leads to accelerated aging / Keyes W.M., Wu. Y., Vogel H., [et al.] // Genes and Develop. – 2005. – Vol.19. – P. 1986-1999.